

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Периндоприл-СЗ

Регистрационный номер:**Торговое наименование препарата:** Периндоприл-СЗ**Международное непатентованное или группировочное наименование:** периндоприл**Лекарственная форма:** таблетки**Состав:**

Одна таблетка содержит:

Дозировка 2 мг:*действующее вещество:* периндоприла эрбумин – 2 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 44,85 мг; целлюлоза микрокристаллическая 102 – 25 мг; натрия гидрокарбонат – 2,15 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный (аэросил) – 0,5 мг; кальция стеарат – 0,5 мг.**Дозировка 4 мг:***действующее вещество:* периндоприла эрбумин – 4 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 89,7 мг; целлюлоза микрокристаллическая 102 – 50 мг; натрия гидрокарбонат – 4,3 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный (аэросил) – 1 мг; магния стеарат – 1 мг.**Описание**

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрической формы с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**Код АТХ:** C09AA04**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Периндоприл представляет собой ингибитор АПФ. Ангиотензинпревращающий фермент является экзопептидазой, обеспечивающей превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, а также разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови и снижается секреция альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов этих препаратов (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия в отношении АПФ *in vitro*.

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен для лечения артериальной гипертензии (АГ) любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Как правило, применение периндоприла приводит к усилению почечного кровотока, но скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и продолжается 24 ч. Антигипертензивное действие к окончанию суток после однократного приема препарата составляет около 87–100 % максимального антигипертензивного эффекта.

Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца, при этом эффект «привыкания» не наблюдается.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома «отмены».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца,
- снижение общего периферического сопротивления сосудов,
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Показано, что снижение АД после первого приема препарата периндоприл у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–II функционального класса по классификации NYHA статистически достоверно не отличалось от изменения АД в группе плацебо.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

При приеме периндоприла в дозе 8 мг/сут отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоты нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией), так же снижение абсолютного риска отмечается у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию.

Фармакокинетика

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 1 ч. Биодоступность составляет 65–70 %.

Приблизительно 20 % общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Кроме периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, которые не проявляют фармакологической активности.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь.

Одновременный прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови незначительная и носит дозозависимый характер.

Периндоприлат выводится почками, $T_{1/2}$ свободной фракции составляет 3–5 ч. «Эффективный» $T_{1/2}$ составляет 25 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

При длительном приеме периндоприл не кумулирует.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. При почечной недостаточности коррекцию дозы препарата желательно проводить с учетом степени нарушения функции почек, клиренса креатинина (КК).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

Лекарственный препарат Периндоприл-СЗ показан к применению у взрослых.

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ;
- наследственный/ идиопатический ангионевротический отек;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»);
- совместное применение с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии

единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»);

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и др.), терапия иммуносупрессорами, аллопурином, прокаинамидом (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, совместное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, алискирена и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек АРА II у пациентов без диабетической нефропатии, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/анестезия, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизирующая терапия, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Периндоприл-СЗ противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в I триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности, если терапия ингибитором АПФ считается необходимой, следует перейти на применение других антигипертензивных препаратов с установленным профилем безопасности для применения в период беременности. При диагностированной беременности следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ плода для оценки состояния костей черепа и функции почек. Новорожденные, чьи матери получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, прием препарата Периндоприл-СЗ не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Если прием препарата необходим в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат Периндоприл-СЗ рекомендуется принимать перед едой, 1 раз в сутки, предпочтительно утром. При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел «Особые указания») и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

Артериальная гипертензия

Препарат Периндоприл-СЗ можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с выраженной активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации ХСН или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг 1 раз в сутки.

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 8 мг 1 раз в сутки.

В начале терапии периндоприлом может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Периндоприл-СЗ у таких пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Периндоприл-СЗ (см. раздел «Особые указания»).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Периндоприл-СЗ должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем при необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг в сутки. При необходимости, через 1 месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг в сутки, а затем до 8 мг в сутки с учетом состояния функции почек (см. табл. 1).

ХСН

Лечение пациентов с ХСН периндоприлом в комбинации с калийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или β -адреноблокаторами рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2 мг 1 раз в сутки, утром. Через 2 недели лечения доза препарата может быть повышена до 4 мг 1 раз в сутки при условии хорошей переносимости дозы 2 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, а также у пациентов из группы высокого риска (пациенты с нарушенной функцией почек и тенденцией к нарушению водно-электролитного баланса, пациенты, получающие диуретики и/или сосудорасширяющие препараты) лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии и без гипонатриемии, с гиповолемией или с интенсивной терапией диуретиками, перед началом приема препарата Периндоприл-СЗ, по возможности, должны быть скорректированы. Такие показатели, как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови, должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию препаратом Периндоприл-С3 следует начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение первых 2-х недель, затем, повышая дозу до 4 мг, в течение последующих 2-х недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от 2-х недель до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию препаратом Периндоприл-С3 следует начинать с дозы 4 мг 1 раз в сутки.

Через 2 недели, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки.

Лицам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение 1 недели, затем по 4 мг 1 раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 8 мг 1 раз в сутки (см. табл. 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата следует подбирать с учетом КК.

Таблица 1. Доза препарата Периндоприл-С3 при почечной недостаточности

КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза
более или равен 60	4 мг/сут
более или равен 30, но менее 60	2 мг/сут
более или равен 15, но менее 30	2 мг через день
Пациентам на гемодиализе* менее 15	2 мг в день диализа

*диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения сеанса диализа

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Возраст до 18 лет

Препарат Периндоприл-С3 противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у пациентов данной возрастной группы (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ. Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла, отмеченные при проведении клинических исследований: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушение зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия (расстройство вкуса), диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц, астения.

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто*	эозинофилия
	очень редко	агранулоцитоз или панцитопения, снижение гемоглобина или гематокрита, лейкопения/нейтропения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тромбоцитопения
Нарушения метаболизма и питания	нечасто*	гипогликемия, гиперкалиемия (обратимая при отмене препарата) (см. раздел «Особые указания»), гипонатриемия
Психические нарушения	нечасто	лабильность настроения, нарушение сна
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головокружение, головная боль, парестезия, вертиго
	нечасто*	сонливость, обморок
	очень редко	спутанность сознания
Нарушения со стороны органа зрения	часто	нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	часто	звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	нечасто*	ощущение сердцебиения, тахикардия
	очень редко	стенокардия, аритмия, инфаркт миокарда (возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска) (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны сосудов	часто	артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы
	нечасто*	васкулит
	очень редко	инсульт (возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска) (см. раздел «Особые указания»)
	частота неизвестна	синдром Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель, одышка
	нечасто	бронхоспазм
	очень редко	эозинофильная пневмония, ринит
Желудочно-кишечные нарушения	часто	боль в животе, запор, диарея, дисгевзия (расстройство вкуса), диспепсия, тошнота, рвота
	нечасто	сухость во рту
	очень редко	панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень редко	гепатит (холестатический или цитолитический) (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	кожный зуд, кожная сыпь
	нечасто	крапивница, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»), повышенное потоотделение
	нечасто*	реакция фоточувствительности, пемфигоид
	редко*	обострение псориаза
	очень редко	многоформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	мышечные спазмы
	нечасто*	артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	почечная недостаточность
	очень редко	острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	астения
	нечасто*	боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки, лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто*	повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови
	редко	повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	нечасто*	падение

* оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнением, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных реакций. Серьезные нежелательные реакции были отмечены у 16 (0,3 %) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2 %) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: рекомендуемым методом лечения при передозировке является внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости можно ввести внутривенно ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. С помощью диализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел «Особые указания»). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора.

Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприм (ко-тримоксазол). Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен и препараты, содержащие алискирен

Противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и АРА II

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания»).

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Сакубитрил + валсартан

Совместное применение периндоприла с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, т.к. подавление неприлизина одновременно с

применением ингибиторов АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Совместное применение не рекомендуется

Алискирен и препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия ингибиторами АПФ и АРА II

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ и АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Эстрамустин

Совместное применение может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

При совместном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид) и соли калия

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если совместное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Совместное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические препараты для приема внутрь)

По результатам эпидемиологических исследований применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозу гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: при терапии сердечной недостаточности II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сут)

Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной до начала лечения функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск его развития может быть повышен при совместном применении с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Совместное применение, которое требует определенной осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при совместном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидил-пептидазы-4 (DPP-IV) под действием глиптина.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии

Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел «Особые указания»).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), в редких случаях сообщалось о развитии нитритоидных реакций – в симптомокомплексе, включающем в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Особые указания

Стабильная ИБС

При развитии любого эпизода нестабильной стенокардии в течение 1-го месяца терапии препаратом Периндоприл-СЗ следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками при соблюдении строгой бессолевой диеты, диализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью ренин-зависимой гипертензии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Это более вероятно у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови в начале терапии и при подборе дозы препарата Периндоприл-СЗ (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к ИМ или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует

прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Препарат Периндоприл-СЗ, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом, а также пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью ($КК < 60$ мл/мин.) начальную дозу препарата Периндоприл-СЗ выбирают в зависимости от значения $КК$ (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови (см. раздел «Побочное действие»).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Периндоприл-СЗ и/или диуретика.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. В подобных ситуациях следует рассмотреть возможность назначения гипотензивного препарата другого класса или использования диализной мембраны другого типа.

Трансплантация почки

Данные о применении препарата Периндоприл-СЗ у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Применение других диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе подкожное введение эпинефрина (адреналина) или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии (КТ) брюшной области, ультразвукового исследования (УЗИ) или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочное действие»).

Совместное применение с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, т.к. повышен риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При совместном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза – риск».

Совместное применение с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом)

Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением дыхательных функций) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. У этих пациентов подобные реакции удавалось предотвратить путем временной отмены ингибиторов АПФ, но при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиваться вновь.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении симптомов желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов при нормальной функции почек и отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко.

С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Периндоприл-СЗ таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, препарат Периндоприл-СЗ менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект, возможно, связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или применение средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе периндоприла. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность,

снижение функции почек, возраст ≥ 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности, дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и совместный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма).

Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим совместный прием препарата Периндоприл-СЗ и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сахарный диабет

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приёма внутрь или инсулин, в течение 1-го месяца терапии ингибиторами АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты лития

Совместное применение препарата Периндоприл-СЗ и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада РААС

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»). Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в крови и АД.

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение препарата Периндоприл-СЗ у таких пациентов не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Препарат Периндоприл-СЗ содержит лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и управлению механизмами

Периндоприл-СЗ следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

Форма выпуска

Таблетки по 2 мг и 4 мг.

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток в банки полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

НАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес:

111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная упаковка:

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит Б

Выпускающий контроль качества:

НАО «Северная звезда», Россия

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит. Е
тел/факс: +7 (812) 409-11-12

Организация, принимающая претензии потребителей

НАО «Северная звезда», Россия

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит. Е
тел/факс: +7 (812) 409-11-11